



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103127022 B

(45)授权公告日 2017.08.18

(21)申请号 201110387589.1

(22)申请日 2011.11.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103127022 A

(43)申请公布日 2013.06.05

(73)专利权人 常州善美药物研究开发中心有限公司

地址 213164 江苏省常州市常武中路801号
常州科教城科教3号楼D座606室

(72)发明人 顾书华 张继稳 谢和兵

(51)Int.Cl.

A61K 9/24(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 19/06(2006.01)

(56)对比文件

CN 102091051 A,2011.06.15,

CN 102091051 A,2011.06.15,

CN 101836967 A,2010.09.22,

CN 1739522 A,2006.03.01,

US 5773031 A,1998.06.30,

审查员 刘明

权利要求书2页 说明书9页 附图5页

(54)发明名称

一种别嘌醇复合型释药系统及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种别嘌醇复合型释药系统及其制备方法,属于药物制剂领域,归入速度性控释给药系统,该复合型释药系统由缓释层和速释层经两次压制复合而成,缓释层与速释层重量比是0.1:5-50:1,其中别嘌醇在速释层的含量与其在缓释层的含量重量比为0.1:5-10:1,本复合型释药系统兼具了普通药物速释与缓释的功能性特点,大大提高病人服药的顺应性,避免了血药浓度过高或过低的波动,使用方便,并且该释药系统,其释放性能达到良好的均一性,且在不同的溶出介质中释放特征基本一致。

1. 一种别嘌醇释药系统,其特征是该释药系统为复合型释药系统,由缓释层和速释层经两次压制复合而成,在人工胃液、人工肠液、蒸馏水以及pH8.0缓冲液中具有速释特征和缓释特征,所述的缓释层和速释层重量比是0.5:1-10:1,别嘌醇在速释层的含量与其在缓释层的含量重量比为0.1:5-10:1;所述速释层包含固体分散体,该固体分散体由别嘌醇和分散基质组成,别嘌醇与分散基质重量比例为1:10-1:1;所述的缓释层和速释层分别由下列各成分组成:

| | |
|-------------|-------------|
| 缓释层: | 每片用量 |
| 别嘌醇 | 100-250 mg |
| 骨架基质 | 10-100 mg |
| 稀释剂 | 30-150 mg |
| 增溶剂 | 1-30 mg |
| 粘合剂 | 1-30 mg |
| 硬脂酸镁 | 1-30 mg |
| 速释层: | 每片用量 |
| 别嘌醇 | 10-100 mg |
| 稀释剂 | 30-300 mg |
| 分散基质 | 50-200 mg |
| 崩解剂 | 0.5-30 mg |
| 粘合剂 | 1-30 mg |
| 食用色素 | 0.1-30 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.5-30 mg |

其中所述的骨架基质选自羟丙纤维素、羟丙甲纤维素;所述稀释剂选自乳糖、微晶纤维素、氯化钠、碳酸氢钠;所述增溶剂选自十二烷基磺酸钠、吐温-80;所述粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙纤维素;所述的分散基质选自聚乙二醇4000和6000、泊洛沙姆188、卡波姆、柠檬酸;所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠。

2. 权利要求1所述的别嘌醇释药系统,其特征在于缓释层和速释层分别由下列各成分组成:

| | |
|-------------|-------------|
| 缓释层: | 每片用量 |
| 别嘌醇 | 230 mg |
| 羟丙甲纤维素 | 25 mg |
| 乳糖 | 70 mg |
| 氯化钠 | 10 mg |

| | |
|-----------|--------|
| 吐温80 | 5 mg |
| 聚维酮K30 | 10 mg |
| 硬脂酸镁 | 5mg |
| 速释层: | 每片用量 |
| 别嘌醇 | 20 mg |
| 柠檬酸 | 120 mg |
| 微晶纤维素 | 30 mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 4 mg |
| 聚维酮K30 | 6 mg |
| 日落黄 | 4 mg |
| 硬脂酸镁 | 4 mg。 |

3. 权利要求1或2所述的别嘌醇释药系统,其特征在于,释放特征具有高度的均一性,释放度的SD<3。

4. 权利要求3所述的别嘌醇释药系统,其特征在于,在不同的释放介质中释放特征具有高度的均一性,释放度的SD<3。

5. 权利要求1或2所述的别嘌醇释药系统,其特征在于,在常见释放度测定条件下,本品1小时、4小时、8小时、12小时的释放量分别为标示量的5%-30%、30%-60%、60%-90%、90%以上。

6. 权利要求1或2所述的别嘌醇释药系统的制备方法,其特征在于速释层别嘌醇先与分散基质混合、粉碎,过筛再与稀释剂混合、制粒。

一种别嘌醇复合型释药系统及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及别嘌醇复合型释药系统及其制备方法,属于药物制剂领域。

背景技术

[0002] 别嘌醇为黄嘌呤氧化酶抑制剂,已经进入国家基本药物目录,为治疗痛风的一线药物,中国药典2010年版也已收载。别嘌醇及其代谢物氧嘌呤醇均能抑制黄嘌呤氧化酶,通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性,减少次黄嘌呤合成尿酸,降低血以及尿中尿酸浓度,防止尿酸形成结晶沉积在关节及其他组织内,也有助于痛风病人组织内的尿酸新溶解,是防止痛风急性发作疗效较为确切的药物。

[0003] 别嘌醇口服易吸收,自胃肠道可吸收80%-90%,2-6小时可达到血药峰浓度,半衰期为1-3小时,目前市场上常见的别嘌醇普通片剂,普通片一日需服用2-3次,服用次数较多,给病人带来很多不便,结合痛风的具有较长间隙期的疾病特点以及需要长期治疗特点,我们迫切需要为别嘌醇寻找一种起效快,安全,能大大提高病人顺应性,使用方便的药物制剂。

发明内容

[0004] 本发明的发明目的之一为提供一种别嘌醇复合型释药系统,该复合型释药系统由缓释层和速释层构成,别嘌醇按一定的比例分散到缓释层和速释层中,这里所说的一定比例是0.1:5-50:1,优选0.5:5-1:1,缓释层与速释层重量比是0.1:1-50:1,优选0.5:1-10:1。

[0005] 本发明的发明目的之二为提供一种别嘌醇复合型释药系统的制备方法,其特征在于,在制备速释层时,别嘌醇与分散基质先混合、粉碎、过筛,再与其他辅料混合制粒,其目的是制备固体分散体,提高别嘌醇在水中的溶解度,更加符合速释特征。

[0006] 所述的复合型释药系统的缓释层制备方法包括将活性成分和药用辅料混合的步骤,然后制粒、烘干、整粒,所制备的缓释层为缓释骨架层。

[0007] 所述的复合型释药系统的速释层包含固体分散体,该固体分散体由别嘌醇和分散基质组成,分散基质即为固体分散体的载体材料,药物在载体材料中高度分散,载体材料促进药物的溶出,分散基质选自聚乙二醇4000和6000、聚维酮、泊洛沙姆188、卡波姆、聚氧乙烯、聚羧乙烯、柠檬酸、壳聚糖,优选聚乙二醇4000和6000、泊洛沙姆188、柠檬酸。别嘌醇与分散基质的重量比为1:1-10,优选1:4-8。

[0008] 所述的复合型释药系统的速释层中固体分散体制备方法包括熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、研磨法、冷冻干燥法,优选熔融法、溶剂-熔融法、研磨法,最优选研磨法。

[0009] 所述的复合型释药系统,其特征在于,除主药外,速释部分含以下辅料:

[0010] 1. 合适的稀释剂,其量为速释部分的20%-90%;

[0011] 2. 合适的分散基质,其量为速释部分的20%-90%;

[0012] 3. 合适的崩解剂,其量为速释部分的2%-10%;

[0013] 4. 合适的粘合剂,其量为1%-10%;

- [0014] 5.合适的着色剂,其量为速释部分的0.5%-3%;
- [0015] 6.合适的润滑剂,其量为速释部分的0.5%-5%;
- [0016] 所述的复合型释药系统,其特征在于,除主药外,缓释部分含以下辅料:
- [0017] 1.合适的稀释剂,其量为缓释部分的10%-60%;
- [0018] 2.合适的骨架基质,其量为缓释部分的1%-20%;
- [0019] 3.合适的粘合剂,其量为1%-10%;
- [0020] 4.合适的增溶剂,其量为缓释部分的0.5%-5%;
- [0021] 5.合适的润滑剂,其量为缓释部分的0.5%-5%。
- [0022] 上述复合型释药系统所包含的辅料,所述的骨架基质选自乙基纤维素、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、硬脂酸、十八醇,优选羟丙纤维素、羟丙甲纤维素;所述稀释剂选自乳糖、淀粉、糖粉、糊精、微晶纤维素、柠檬酸、甘露醇、山梨醇、磷酸氢钙、硫酸钙、氯化钠、碳酸氢钠,优选乳糖、微晶纤维素、柠檬酸、氯化钠、碳酸氢钠;所述增溶剂选自十二烷基磺酸钠、吐温-80、吐温60、吐温40,优选自十二烷基磺酸钠、吐温-80;所述粘合剂选自淀粉浆、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、明胶、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000,优选聚乙烯吡咯烷酮、羟丙纤维素;所述的分散基质选自聚乙二醇4000和6000、聚维酮、泊洛沙姆188、卡波姆、聚氧乙烯、聚羧乙烯、柠檬酸、壳聚糖,优选聚乙二醇4000和6000、泊洛沙姆188、柠檬酸,优选优选聚乙二醇4000和6000、泊洛沙姆188、柠檬酸;所述崩解剂选自干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素,优选交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠。

[0023] 别嘌醇复合型释药系统,其特征在于,其缓释层和速释层分别由下列成分组成:

| 缓释层: | 每片用量 |
|------|-----------|
| 别嘌醇 | 50-350 mg |
| 骨架基质 | 10-200 mg |
| 稀释剂 | 10-400 mg |
| 增溶剂 | 1-50 mg |
| 粘合剂 | 1-50mg |
| 硬脂酸镁 | 1-50 mg |

| [0024] 速释层: | 每片用量 |
|-------------|-----------|
| 别嘌醇 | 10-300 mg |
| 稀释剂 | 10-400 mg |
| 分散基质 | 10-400 mg |
| 崩解剂 | 0.1-50 mg |
| 粘合剂 | 1-30mg |
| 食用色素 | 0.1-30mg |
| 硬脂酸镁 | 0.5-50 mg |

[0025] 所述释放度测定条件,照释放度测定法(中国药典2010年版二部附录XD第一法),释放介质选自蒸馏水,人工肠液,人工胃液,pH8.0缓冲液,优选人工胃液;介质体积900ml,温度37℃;转速50-100r/min,优选75r/min。制备方法:

[0026] 1.缓释层颗粒的制备

[0027] 先将原辅料分别过120目筛,其中颗粒较大的辅料先粉碎再过筛,再分别称取处方量的别嘌醇与润滑剂以外的辅料,采用等量递释法混合均匀后,加入含有增溶剂的粘合剂制软材,用20目筛制粒后,湿颗粒置60℃鼓风烘箱中干燥2小时,干燥完毕后,取出,20目筛整粒,并加入硬脂酸镁总混,测定主药含量,确定层重。

[0028] 2.速释层颗粒的制备

[0029] 先称取处方量的别嘌醇与一部分稀释剂混合,粉碎过120目筛,加入剩余稀释剂,采用等量递释法混合均匀后,加入含有着色剂粘合剂制软材,用20目筛制粒后,湿颗粒置60℃鼓风烘箱中干燥1.5小时,干燥完毕后,取出,20目筛整粒,并加入硬脂酸镁总混,测定主药含量,确定层重。

[0030] 3.复合型释药系统的制备

[0031] 先将缓释层颗粒置于双层压片机的一个加料斗中,先用较小的压力预压并调节至所需第一层片重,再将速释层颗粒置于该双层压片机的另一加料斗中,加压并调节所需总片重后,调节片子硬度40-80N,监测参数稳定后,即可连续压片。

[0032] 4.复合型释药系统溶出测定

[0033] 采用中国药典2010年版附录XC溶出度测定法第二法装置(浆法),分别以蒸馏水,人工肠液,人工胃液,pH8.0缓冲液,900ml为溶出介质,转速75r/min,依法操作,在1小时、4小时、8小时、12小时分别取样10ml,滤过,并补充相应溶出介质至溶出杯中,精密吸取续滤液2ml,置25ml量瓶中,加相应溶出介质定至刻度,摇匀。照分光光度法(中国药典2010年版二部附录IVA),在250nm波长处测定吸收度,按别嘌醇的吸收系数($E_{1cm}^{1\%}$)为571计算每片在不同时间的累积释放量。本品1小时、4小时、8小时、12小时的释放量分别为标示量的10%-30%、30%-60%、60-90%、90%以上,均应符合规定。

附图说明

[0034] 图1别嘌醇缓释双层片人工胃液中释放均一性曲线图

[0035] 图2别嘌醇缓速双层片人工肠液中累计释放均一性曲线图

[0036] 图3别嘌醇缓释双层片蒸馏水中累计释放均一性曲线图

[0037] 图4别嘌醇缓释双层片pH8.0缓冲液中累计释放均一性曲线图

[0038] 图5别嘌醇缓释双层片在不同溶出介质中累计释放曲线图

具体实施方式

[0039] 下面结合实施例对本发明做进一步的说明,但不是对本发明的任何限制。

[0040] 实施例1

[0041] 别嘌醇复合型释药系统

[0042] 处方(1000片)

| | | |
|--------|-----------|-------|
| | 缓释层: | 用量 |
| [0043] | 别嘌醇 | 230g |
| | 羟丙甲纤维素 | 25 g |
| | 乳糖 | 70 g |
| | 氯化钠 | 10 g |
| | 吐温 80 | 5g |
| | 聚维酮 K30 | 10g |
| | 硬脂酸镁 | 3.5 g |
| | 速释层: | 用量 |
| [0044] | 别嘌醇 | 20 g |
| | 柠檬酸 | 120 g |
| | 微晶纤维素 | 30 g |
| | 交联羧甲基纤维素钠 | 10 g |
| | 聚维酮 K30 | 8g |
| | 日落黄 | 4 g |
| | 硬脂酸镁 | 2 g |

[0045] 制备方法:

[0046] 1. 缓释层颗粒的制备

[0047] 先将原辅料分别过120目筛,其中颗粒较大的辅料先粉碎再过筛,再分别称取处方量的别嘌醇、羟丙甲基纤维素、乳糖、氯化钠,采用等量递释法混合均匀后,加入适量溶有吐温-80的5%聚维酮K30的95%乙醇溶液制软材,用20目筛挤出制粒,湿颗粒置60℃鼓风烘箱中干燥2小时,干燥完毕后,取出,20目筛整粒,并加入干颗粒总重1%的硬脂酸镁,混合均匀,测定主药含量,确定层重。

[0048] 2. 速释层颗粒的制备

[0049] 先称取处方量的别嘌醇与柠檬酸混合,高速粉碎机粉碎后过120目筛,然后加入处方量的微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠6g,采用等量递释法混合均匀后,加入含有着色剂的10%聚维酮K30的80%乙醇溶液制软材,用20目筛挤出制粒后,湿颗粒置60℃鼓风烘箱中干燥1.5小时,干燥完毕后,取出,20目筛整粒,并加入干颗粒重1%的硬脂酸镁和4g交联羧甲基纤维素钠,混合均匀,测定主药含量,确定层重。

[0050] 3. 复合型释药系统的制备

[0051] 先将缓释层颗粒置于双层压片机的一个加料斗中,先用较小的压力预压并调节至所需第一层片重,再将速释层颗粒置于该双层压片机的另一加料斗中,加压并调节所需总片重后,调节片子硬度40-80N,监测参数稳定后,即可连续压片。

[0052] 4. 复合型别嘌醇释药系统溶出测定

[0053] 采用中国药典2010年版附录XC溶出度测定法第二法装置(浆法),分别以蒸馏水,

人工肠液,人工胃液,pH8.0缓冲液,900ml为溶出介质,转速75r/min,依法操作,在1小时、4小时、8小时、12小时分别取样10ml,滤过,并补充相应溶出介质至溶出杯中,精密吸取续滤液2ml,置25ml量瓶中,加相应溶出介质定至刻度,摇匀。照分光光度法(中国药典2010年版二部附录IVA),在250nm波长处测定吸收度,按别嘌醇的吸收系数($E_{1cm}^{1\%}$)为571计算每片在不同时间的累积释放量。本品1小时、4小时、8小时、12小时的释放量分别为标示量的10%–30%、30%–60%、60–90%、90%以上,均应符合规定。

[0054] 别嘌醇缓释复合型释药系统在不同溶出介质中溶出度测定结果见下表1-4。

[0055] 以各片累计释放度对时间作图,得别嘌醇复合型释药系统在不同介质中释放度均一性曲线图(见附图1-4),可见本发明复合型释药系统制剂工艺稳定,在各种溶出介质中释放均一性较好,SD<3;以各片在不同介质中平均累计释放度对时间作图,得别嘌醇复合型释药系统不同溶出介质中累计释放曲线图(见附图5),可见在不同溶出介质中片子释放有一定的差异,但均符合规定。

[0056] 表1别嘌醇复合型释药系统在人工胃液中释放度数据表

[0057]

| 时间 | 释放量 (%) | | | | | | 平均值 (%) | SD |
|----|---------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | |
| 1 | 21.56 | 21.75 | 19.22 | 20.04 | 20.04 | 20.93 | 20.59 | 0.99 |
| 2 | 30.19 | 31.77 | 28.54 | 28.86 | 31.7 | 31.33 | 30.40 | 1.44 |
| 4 | 51.92 | 52.75 | 49.95 | 48.75 | 50.78 | 52.68 | 51.13 | 1.60 |
| 6 | 67.85 | 70.39 | 67.96 | 68.14 | 67.47 | 68.74 | 68.43 | 1.05 |
| 8 | 81.99 | 82.77 | 81.73 | 82.92 | 81.73 | 81.75 | 82.15 | 0.55 |
| 10 | 93.44 | 95.35 | 93.63 | 94.27 | 95.89 | 94.52 | 94.52 | 0.96 |
| 12 | 102.16 | 101.86 | 101.78 | 101.47 | 102.42 | 101.78 | 101.91 | 0.33 |

[0058] 表2别嘌醇复合型释药系统在人工肠液中释放度数据表

[0059]

| 时间 | 释放量 (%) | | | | | | 平均值 (%) | SD |
|----|---------|-------|--------|-------|-------|-------|------------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | |
| 1 | 18.09 | 18.19 | 20.68 | 19.28 | 17.11 | 19.68 | 18.84 | 1.29 |
| 2 | 26.58 | 26.98 | 28.99 | 27.15 | 25.00 | 28.99 | 27.28 | 1.53 |
| 4 | 40.72 | 41.94 | 44.79 | 43.00 | 40.72 | 44.79 | 42.66 | 1.86 |
| 6 | 54.53 | 55.95 | 58.30 | 58.01 | 53.50 | 60.30 | 56.77 | 2.56 |
| 8 | 69.54 | 72.73 | 73.90 | 73.13 | 67.75 | 73.90 | 71.72 | 2.47 |
| 10 | 83.89 | 84.92 | 86.85 | 83.38 | 80.6 | 85.95 | 84.27 | 2.20 |
| 12 | 96.83 | 96.87 | 101.46 | 92.89 | 95.08 | 97.01 | 92.69 | 2.82 |

[0060] 表3别嘌醇复合型释药系统在水中释放度数据表

[0061]

| 时间 | 释放量 (%) | | | | | | 平均值 (%) | SD |
|----|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | |
| 1 | 17.18 | 17.34 | 20.49 | 22.62 | 22.85 | 21.13 | 20.27 | 2.5 |
| 2 | 27.76 | 29.97 | 29.22 | 32.43 | 32.12 | 30.57 | 29.85 | 2.25 |
| 4 | 45.74 | 46.74 | 47.79 | 48.07 | 48.61 | 47.44 | 47.23 | 1.37 |
| 6 | 56.21 | 58.09 | 59.24 | 58.67 | 59.12 | 60.03 | 58.56 | 1.32 |
| 8 | 67.71 | 69.43 | 71.53 | 69.11 | 71.50 | 72.95 | 70.37 | 1.94 |
| 10 | 79.14 | 82.16 | 82.75 | 80.32 | 82.31 | 86.21 | 82.15 | 2.41 |
| 12 | 91.23 | 92.31 | 93.56 | 92.31 | 95.69 | 96.87 | 93.66 | 2.19 |

[0062] 表4别嘌醇复合型释药系统在pH8.0缓冲液中释放度数据表

[0063]

| 时间 | 释放量 (%) | | | | | | 平均值 (%) | SD |
|----|---------|--------|--------|-------|-------|-------|------------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | |
| 1 | 18.57 | 21.13 | 19.66 | 20.12 | 20.08 | 16.64 | 19.37 | 1.57 |
| 2 | 28.31 | 32.51 | 30.74 | 28.33 | 28.63 | 27.54 | 29.34 | 1.89 |
| 4 | 44.75 | 49.07 | 46.46 | 46.71 | 47.73 | 44.98 | 46.62 | 1.64 |
| 6 | 60.72 | 62.77 | 64.76 | 62.06 | 62.21 | 60.11 | 62.61 | 2.23 |
| 8 | 74.27 | 80.13 | 77.23 | 76.13 | 75.51 | 73.41 | 76.11 | 2.38 |
| 10 | 85.86 | 91.09 | 88.99 | 86.00 | 87.71 | 85.41 | 87.51 | 2.21 |
| 12 | 96.26 | 100.34 | 100.64 | 96.88 | 99.93 | 93.44 | 97.92 | 2.87 |

[0064] 实施例2

[0065] 别嘌醇复合型释药系统

[0066] 处方(1000片)

| | | |
|--------|-----------|-------|
| | 缓释层: | 用量 |
| | 别嘌醇 | 220g |
| | 羟丙甲纤维素 | 20 g |
| | 乳糖 | 60 g |
| | 氯化钠 | 10 g |
| | 吐温 80 | 5g |
| | 聚维酮 K30 | 10g |
| [0067] | 硬脂酸镁 | 2.5 g |
| | 速释层: | 用量 |
| | 别嘌醇 | 30 g |
| | 聚乙二醇 4000 | 100 g |
| | 微晶纤维素 | 50 g |
| | 交联聚维酮 | 10 g |
| | 聚维酮 K30 | 5g |
| | 日落黄 | 4 g |
| [0068] | 硬脂酸镁 | 2 g |

[0069] 制备方法:

[0070] 1. 缓释层颗粒的制备

[0071] 先将原辅料分别过120目筛,其中颗粒较大的辅料先粉碎再过筛,再分别称取处方量的别嘌醇、羟丙甲基纤维素、乳糖、氯化钠,采用等量递释法混合均匀后,加入适量溶有吐温-80的5%聚维酮K30的80%乙醇溶液制软材,20目筛挤出制粒,湿颗粒置60℃鼓风烘箱中干燥2小时,干燥完毕后,取出,20目筛整粒,并加入干颗粒总重1%的硬脂酸镁,混合均匀,测定主药含量,确定层重。

[0072] 2. 速释层颗粒的制备

[0073] 先称取处方量的别嘌醇与聚乙二醇4000混合,高速粉碎机粉碎后过120目筛,然后加入处方量的微晶纤维素、交联聚维酮6g,采用等量递释法混合均匀后,加入含有着色剂10%聚维酮K30的75%乙醇溶液制软材,用20目筛挤出制粒后,湿颗粒置60℃鼓风烘箱中干燥1.5小时,干燥完毕后,取出,20目筛整粒,并加入干颗粒重1%的硬脂酸镁和4g交联聚维酮,混合均匀,测定主药含量,确定层重。

[0074] 3. 复合型释药系统的制备

[0075] 先将缓释层颗粒置于双层压片机的一个加料斗中,先用较小的压力预压并调节至所需第一层片重,再将速释层颗粒置于该双层压片机的另一加料斗中,加压并调节所需总片重后,调节片子硬度40-80N,监测参数稳定后,即可连续压片。

[0076] 实施例3

[0077] 别嘌醇复合型释药系统

| | | |
|--------|-----------|--------|
| [0078] | 处方(1000片) | |
| | 缓释层: | 用量 |
| | 别嘌醇 | 150g |
| | 羟丙甲纤维素 | 15 g |
| [0079] | 乳糖 | 40 g |
| | 糊精 | 30 g |
| | 吐温 80 | 5g |
| | 聚维酮 K30 | 5g |
| | 硬脂酸镁 | 1.25 g |
| | 速释层: | 用量 |
| | 别嘌醇 | 100 g |
| | 泊洛沙姆 188 | 80 g |
| [0080] | 乳糖 | 50 g |
| | 低取代羟丙纤维素 | 10 g |
| | 羟丙甲纤维素 | 8g |
| | 日落黄 | 4 g |
| | 硬脂酸镁 | 2.5 g |

[0081] 制备方法:

[0082] 1.缓释层颗粒的制备

[0083] 先将原辅料分别过120目筛,其中颗粒较大的辅料先粉碎再过筛,再分别称取处方量的别嘌醇、羟丙甲基纤维素、乳糖、糊精,采用等量递释法混合均匀后,加入适量溶有吐温-80的8%聚维酮K30的60%乙醇溶液制软材,20目筛挤出制粒,湿颗粒置60℃鼓风烘箱中干燥2小时,干燥完毕后,取出,20目筛整粒,并加入干颗粒总重0.5%的硬脂酸镁,混合均匀,测定主药含量,确定层重。

[0084] 2.速释层颗粒的制备

[0085] 先称取处方量的别嘌醇与泊洛沙姆188混合,高速粉碎机粉碎后过120目筛,然后加入处方量的乳糖、低取代羟丙纤维素6g,采用等量递释法混合均匀后,加入含有着色剂的2%羟丙甲纤维素的20%乙醇溶液制软材,20目筛挤出制粒后,湿颗粒置60℃鼓风烘箱中干燥1.5小时,干燥完毕后,取出,20目筛整粒,并加入干颗粒重1%的硬脂酸镁和4g交联聚维酮,混合均匀,测定主药含量,确定层重。

[0086] 3.复合型释药系统的制备

[0087] 先将缓释层颗粒置于双层压片机的一个加料斗中,先用较小的压力预压并调节至所需第一层片重,再将速释层颗粒置于该双层压片机的另一加料斗中,加压并调节所需总片重后,调节片子硬度40-80N,监测参数稳定后,即可连续压片。

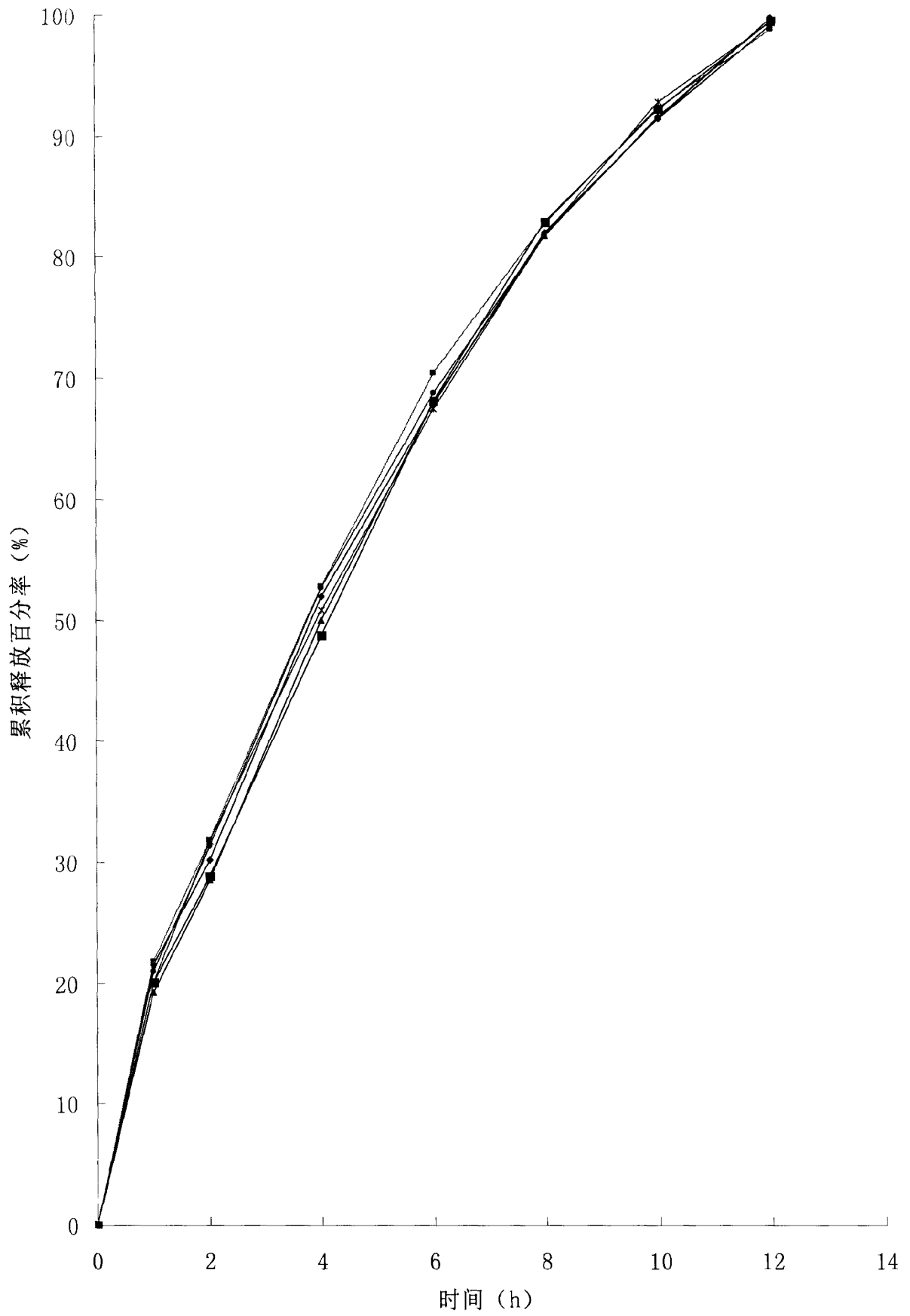


图1

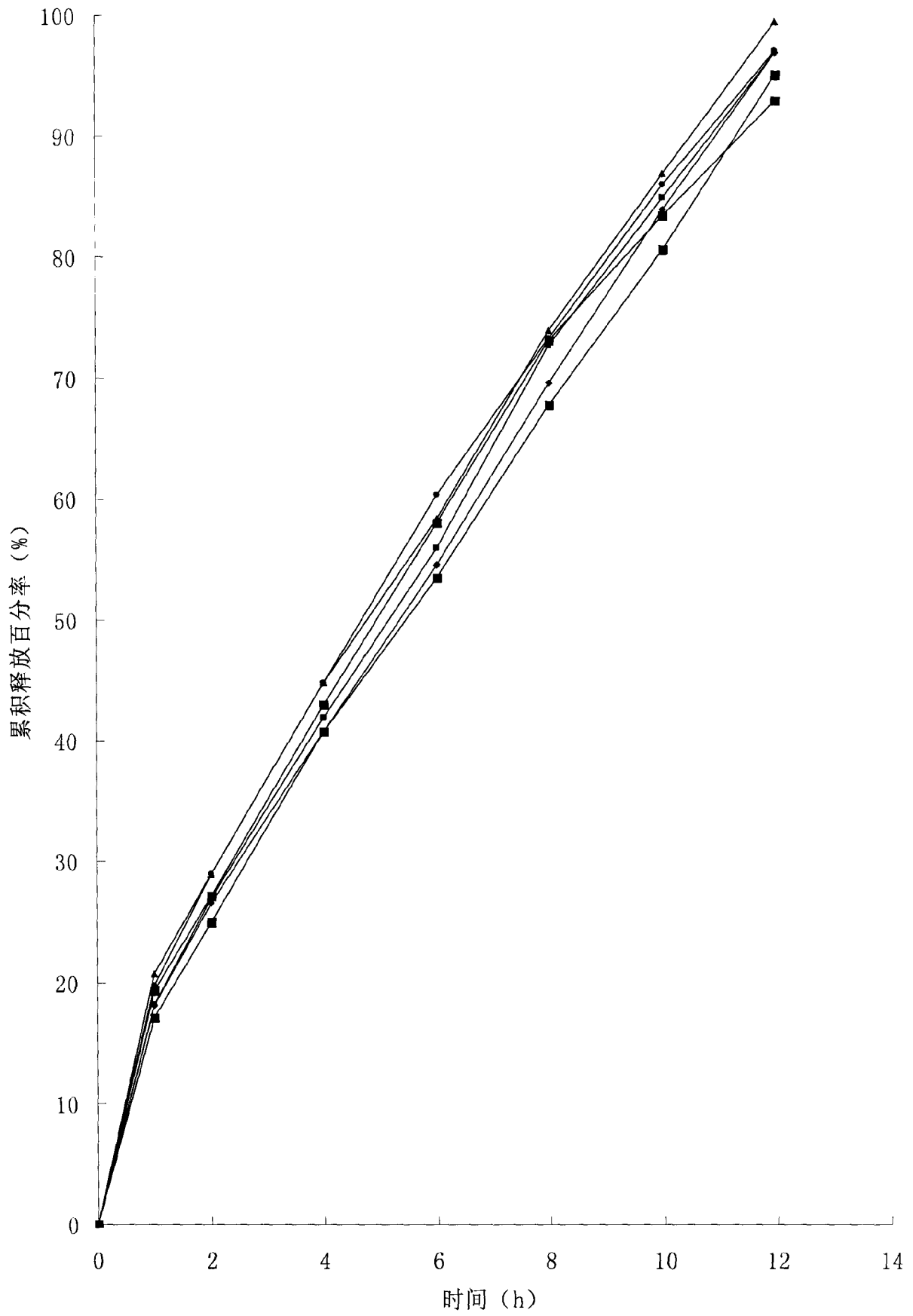


图2

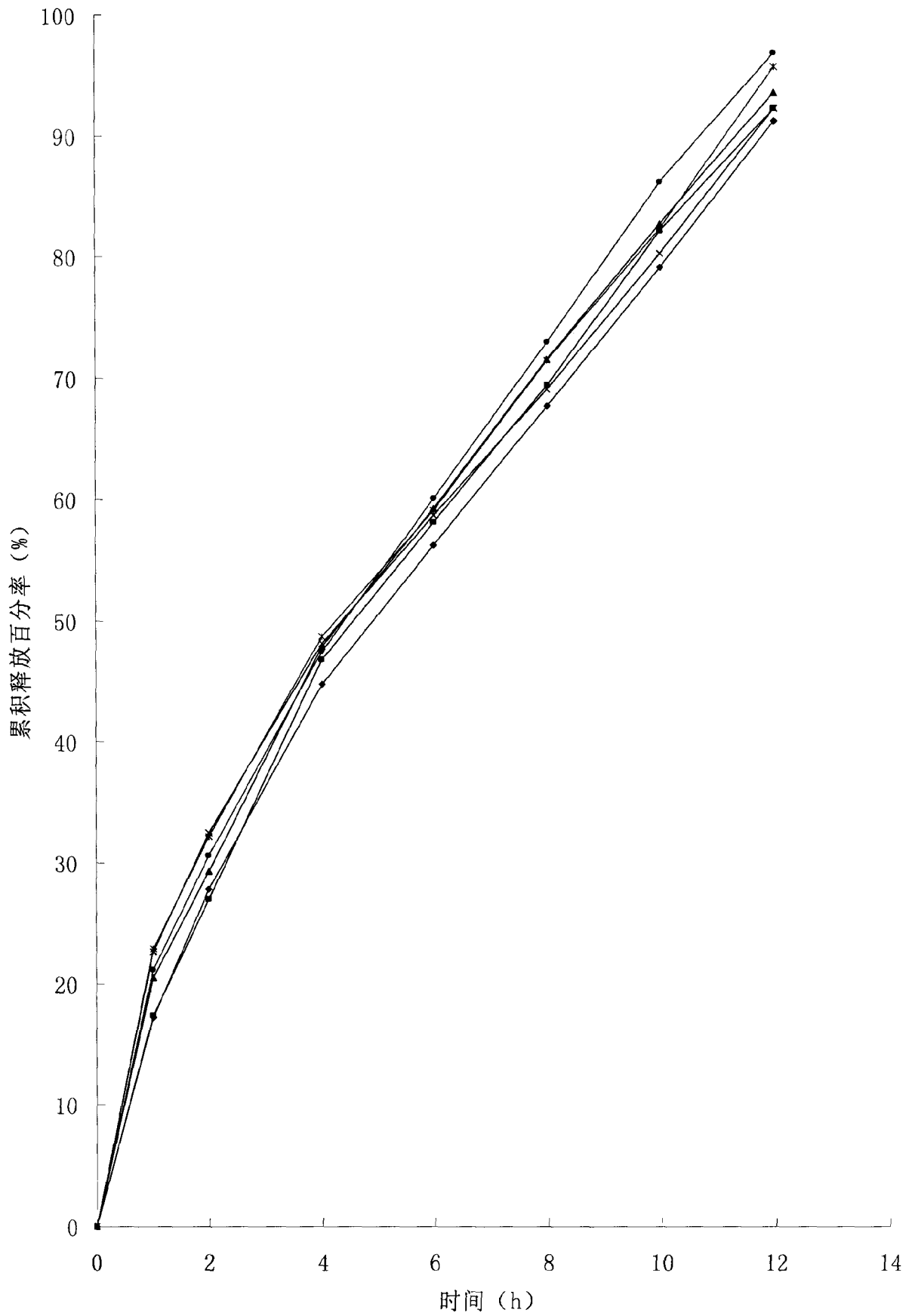


图3

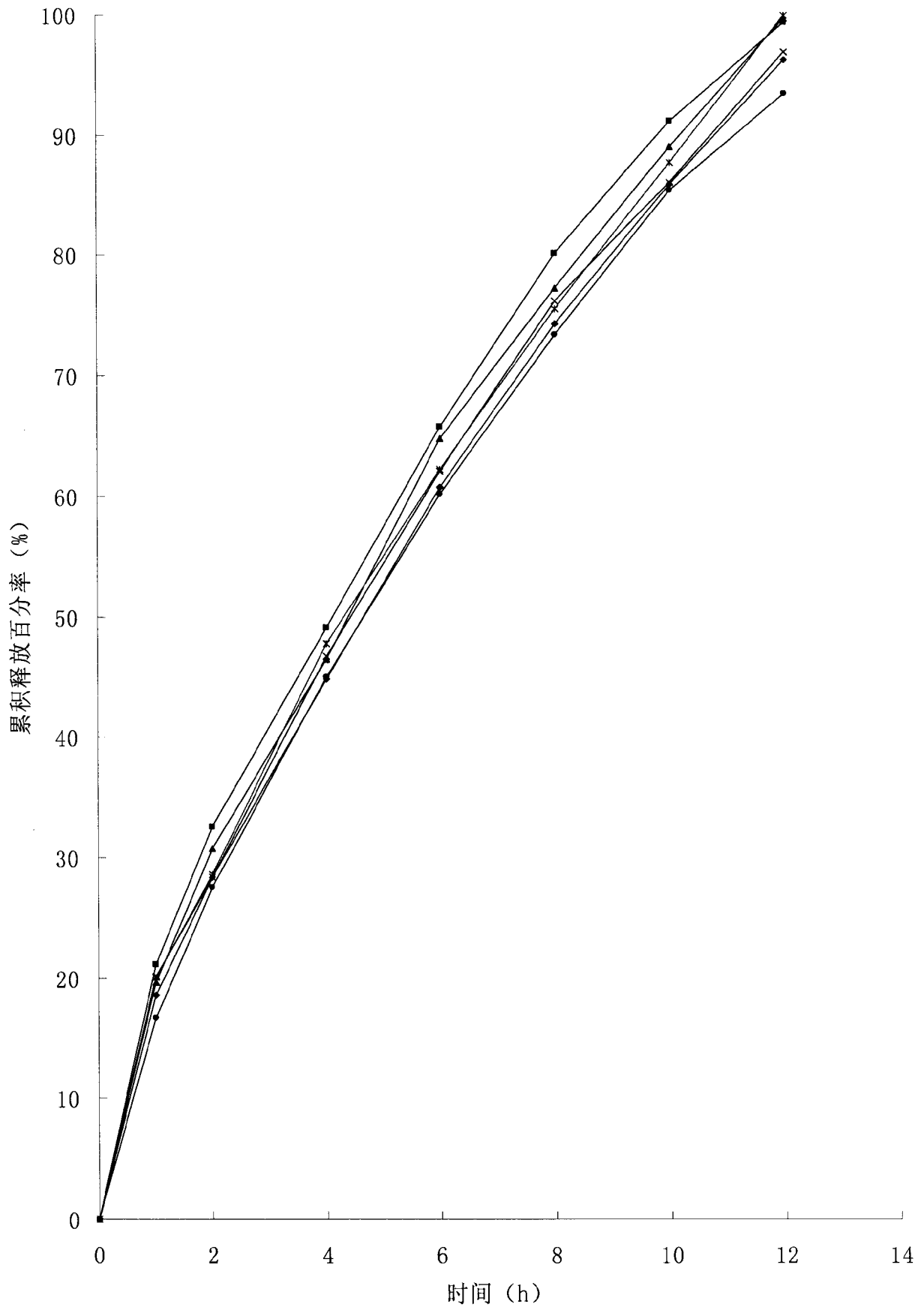


图4

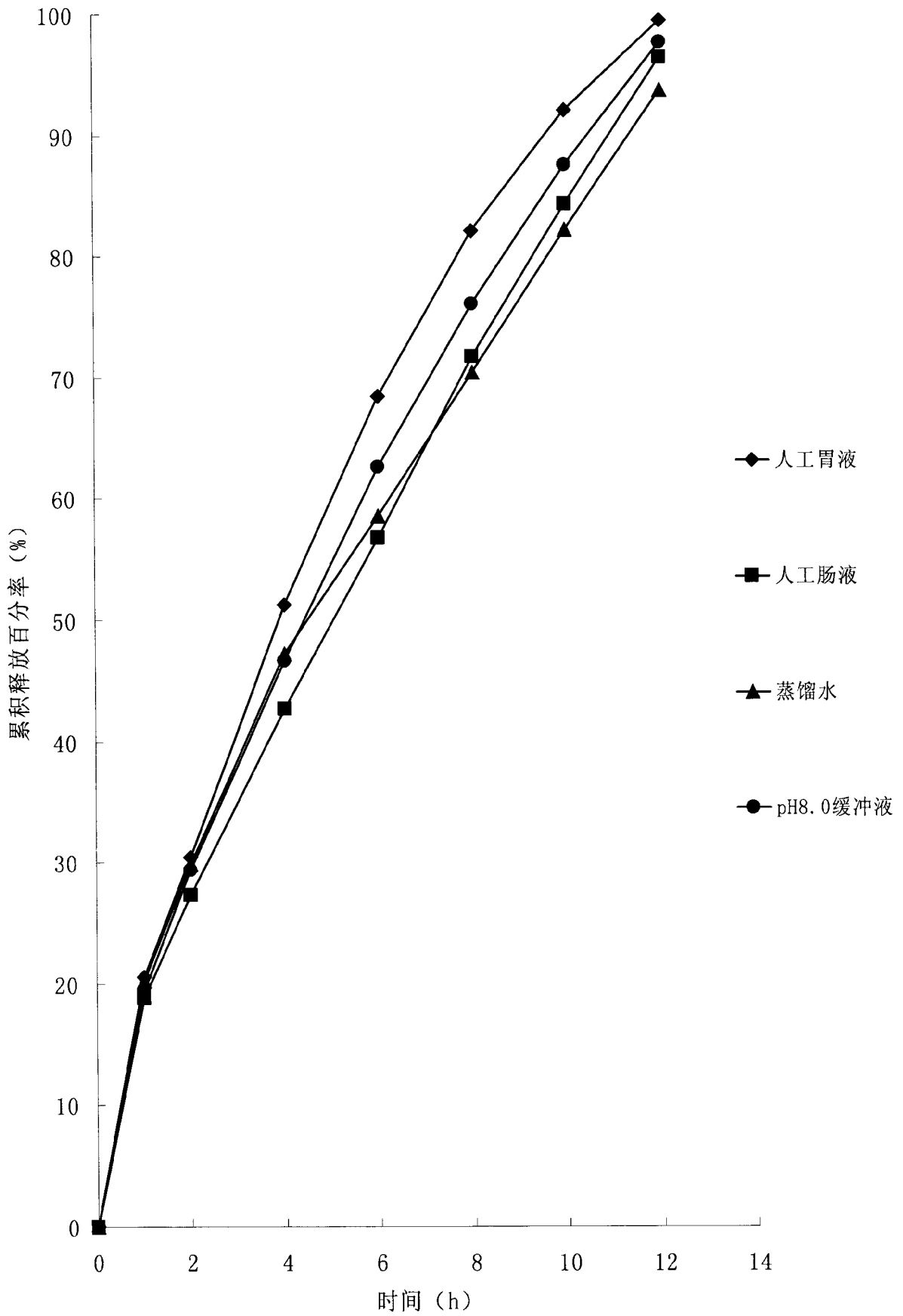


图5